Scheda

Nuovi farmaci: una svolta grazie alla fisica quantistica

I modelli matematici impiegati nello studio dei fenomeni subatomici sono più efficaci dei metodi tradizionali nel descrivere in modo dinamico il comportamento delle proteine, soprattutto quelle responsabili dell’insorgenza di malattie. Il nuovo approccio messo a punto all’Università di Trento dal gruppo di ricerca dell’Istituto Telethon Dulbecco guidato da Emiliano Biasini del Dipartimento Cibio, in collaborazione con il gruppo di Pietro Faccioli del Dipartimento di Fisica dell’Università di Trento e afferente all’Istituto Nazionale di Fisica Nucleare. Applicato per la prima volta allo studio della replicazione del prione, la proteina responsabile del morbo della mucca pazza: a luglio scorso la pubblicazione sulla rivista *Plos Pathogens*

Per scoprire nuove terapie farmacologiche, finora la ricerca si è concentrata sull’identificazione di nuove piccole molecole, capaci di legarsi in modo molto preciso e selettivo alle proteine responsabili dello sviluppo delle malattie, inibendo la loro attività biologica e rendendole così innocue.

Purtroppo però ci sono dei limiti all’efficacia di questo approccio. In molti casi “l’abbraccio” non avviene: le proteine “bersaglio” non possono essere catturate, perché non presentano regioni con proprietà chimico-fisiche tali da consentire l’interazione con piccole molecole. Oppure vi sono effetti collaterali, perché la stessa molecola inibisce simultaneamente più proteine: quelle responsabili delle malattie, ma anche quelle “sane”.

L’impiego crescente di tecnologie sperimentali e informatiche in farmacologia ha permesso di fare enormi passi avanti nella conoscenza. Gli strumenti computazionali permettono infatti di restringere il campo di ricerca di piccole molecole biologicamente attive, ma anche di comprenderne il meccanismo d’azione da un punto di vista microscopico, rendendo così possibile la successiva ottimizzazione. Tuttavia le tecnologie informatiche attualmente in uso si limitano a rappresentare le proteine in modo statico. Ricostruire invece in modo dinamico tutti i cambiamenti nella conformazione delle proteine a partire dalla loro sintesi e soprattutto nella loro fase di “ripiegamento” (o *folding proteico*) e assemblaggio permette di accede a nuove e preziose informazioni.

**La svolta: dal tunnel quantistico al morbo della “mucca pazza”**

Circa tredici anni fa nei laboratori del al Dipartimento di Fisica dell’Università di Trento e del Centro INFN-Tifpa il cambio di prospettiva: si è osservato come alcuni degli strumenti matematici originariamente sviluppati per studiare fenomeni di fisica subatomica potessero essere adattati e sfruttati per predire i cambiamenti di forma delle biomolecole, con un livello di dettaglio atomico. Questo metodo di calcolo veniva utilizzato, ad esempio, per studiare l’effetto “tunnel quantistico”, che descrive come le particelle quantistiche possano superare ostacoli o barriere impenetrabili. Un fenomeno difficile da osservare per la rapidità con cui avviene, ma che grazie a questi strumenti matematici è stato possibile descrivere.

L’innovazione tecnologica generata dai nuovi algoritmi di simulazione molecolare elaborati a Trento ha permesso per la prima volta di caratterizzare in maniera precisa e accurata la molteplicità di conformazioni assunte dalle proteine immediatamente dopo la loro produzione, durante il processo di protein folding. Il metodo è stato impiegato con successo per lo studio della replicazione del prione – la proteina responsabile del morbo della mucca pazza – e ha portato al primo modello computazionale realistico al mondo di questo meccanismo. Pubblicato nel luglio scorso sulla rivista *Plos Pathogens,* questo risultato apre a enormi potenzialità per la futura ricerca mirata di farmaci in grado di contrastare gravi malattie oggi incurabili. Abbattendo le barriere computazionali questo avanzamento scientifico ha generato una linea di ricerca applicata cross-disciplinare, alla quale partecipano fisici teorici, biologi molecolari, chimici farmaceutici e informatici.

Sulla base di questa enorme quantità di informazione il gruppo di ricerca dei fisici coordinati da Pietro Faccioli dell’Infn-Tifpa e quello dei biologi di Emiliano Biasini, professore al Dipartimento CIBIO dell’Università di Trento e leader di un laboratorio dell'Istituto Dulbecco Telethon hanno sviluppato e brevettato una prospettiva farmacologica completamente innovativa. Questo metodo è potenzialmente in grado di superare i problemi dell’approccio tradizionale e permette anche di identificare nuovi target farmacologici, persino per patologie che ad oggi sono considerate incurabili.

«Il nostro approccio ci ha consentito di identificare diverse piccole molecole che sopprimono l’espressione di una proteina responsabile per gravi patologie neurodegenerative» spiega Faccioli. «Secondo i criteri di ricerca farmacologica tradizionali questa proteina era stata classificata come “undruggable”, cioè impossibile da trattare e rendere innocua».

«La novità rispetto alla farmacologia tradizionale – aggiunge Biasini – è che le molecole che ora siamo in grado di sviluppare non si limitano a legarsi alle proteine per impedire loro di far insorgere la patologia. Fanno in modo, invece, che le stesse proteine che stanno diventando dannose siano distrutte dalla cellula prima di terminare la loro formazione».

Per sfruttare questa rivoluzionaria tecnologia è stata fondata Sibylla Biotech SRL (sibyllabiotech.it), una spinoff riconosciuta di Infn e startup di ricerca patrocinata da Università di Trento e Università di Perugia. Sibylla Biotech sfrutterà in esclusiva la licenza del brevetto e ha appena siglato un contratto di investimento a sei zeri con Vertis SGR (https://www.vertis.it). I soci fondatori sono Pietro Faccioli, Lidia Pieri, Emiliano Biasini, Graziano Lolli, Giovanni Spagnolli e Letizia Barreca. Sibylla Biotech ha già effettuato le prime assunzioni, attingendo dalla nuova laurea magistrale in Quantitative and Computational Biology (QCB), attivata 4 anni fa per la prima volta in Italia presso l’Università di Trento e destinata a fornire a studenti provenienti da diverse lauree di primo livello una visione cross-disciplinare del comportamento dei sistemi biologici.

Per maggiori informazioni:

Ufficio Stampa

Direzione Comunicazione e Relazioni Esterne

Università degli Studi di Trento

tel. +39 0461 281131 – 281136

ufficio.stampa@unitn.it